

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG
DER RENALEN HARNSÄUREAUSSCHIEDUNG
DURCH ÄNDERUNG DER SERUMSPIEGEL
VON LACTAT, PYRUVAT
UND DER KETONKÖRPER

Farouk el-Said Moussa

1965.



Aus der Medizinischen Poliklinik der
Universität München.

Direktor: Professor Dr. W. S e i t z

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER RENALEN HARNSÄUREAUSS-
SCHEIDUNG DURCH ÄNDERUNG DER SERUMSPIEGEL
VON LACTAT, PYRUVAT UND DER KETONKÖRPER

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Farouk el-Said Moussa
aus
Mahalla el-Kobra/ Ägypten

München 1965

Dissertations-Druckerei Charlotte Schön,
München 23, Belgradstr. 11, Tel. 361402

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. N. Zöllner
Korreferent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.1965

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	
a) Lactat und Pyruvat	4
b) Serumharnsäureerhöhung durch Fasten, fettreiche Diät und Ketoacidose	6
c) Ziel der vorliegenden Untersuchung	6
II. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	
A. Experimentelles Vorgehen	8
1. Untersuchungen am Menschen	8
2. Tierversuche	9
B. Bestimmungsmethoden	11
III. ERGEBNISSE	
A. Tabellen und Diagramme	12
B. Mittelwerte der Bestimmungen	12
C. Diskussion der Ergebnisse	14
1. Allgemeine Grundlagen	14
2. Diskussion der Ergebnisse vorliegen- der Untersuchungen und Diskussion des Schrifttums	21
a) Wirkung der Lactaterhöhung	25
b) Pyruvat und Harnsäureausscheidung	28
c) Kaninchenversuche	28
d) Harnsäureretention bei Ketose und bei Fastenkuren	30

Seite

e) Serumharnsäureerhöhung nach Alkoholintoxikation	33
f) Urikosurie nach Gabe von Vitamin K-Antagonisten	34
g) Harnsäureretention bei Glykogen- speicherkrankheit und Schwänger- schaftstoxikose	34
h) Serumharnsäureerhöhung durch Chlorothiazide und ihre Derivate	35

IV. ZUSAMMENFASSUNG

V. LITERATURVERZEICHNIS

I Einleitung

Aus den verschiedensten Gründen muß man heute annehmen, daß bei der renalen, sekundären Hyperurikämie der Intermediärstoffwechsel der Tubuluszelle eine entscheidende Rolle spielt. Viele Befunde deuten auf eine Schlüsselstellung des Lactats, Pyruvats und der Ketonkörper hin.

a) Lactat und Pyruvat

Die Beeinflussung des Serumharnsäurespiegels vor allem durch Lactat, weniger durch Pyruvat, ist schon lange bekannt. Schon 1905 fiel Burian auf (1), daß nach stärkerer Arbeit weniger Harnsäure im Urin ausgeschieden wurde. Gibson und Doisy beobachteten dann 1923 (2) bei Prüfung verschiedener organischer Säuren auf die Harnsäureausscheidung, daß durch orale Verabreichung von Lactat und Glykokoll eine vorübergehende Verminderung der Harnsäureausscheidung, verbunden mit einer leichten Erhöhung der Serumharnsäure, durch die äquimolare Menge Pyruvat jedoch eine deutliche Steigerung der Harnsäureausscheidung zu erreichen war. Diese Steigerung der Harnsäureausscheidung durch orale Pyruvatgabe bestätigte Quick 1932 (3) und stellte gleichzeitig erstmals nach fettreichen Mahlzeiten, nach Fasten und nach Gabe von Acetessigsäure eine leichte Verminderung der Harnsäureausscheidung fest. Die Retention von HS während stärkerer Arbeit brachte Quick (4) dann 1935 erstmals im Zusammenhang mit der dabei auftretenden Lactaterhöhung. Eine Bestätigung erfuhr diese Ansicht dann von Michael (5) und Nichols et al. (6), die eine deutliche Parallelität zwischen der Höhe des Serumlactatspiegels und der Höhe der HS - Retention sahen, und die unter Anwendung der Nierenclearance zeigen konnten, daß die durch stärkere Arbeit hervorgerufene Serum HS-Erhöhung nicht auf einer Änderung in der Glomerulum-Filtrationsrate beruhte.

Inzwischen sind diese Untersuchungen vervollständigt worden durch weitere Experimente und einige Krankheitsbilder, bei denen mit der Serumlactaterhöhung eine verminderte Harnsäureclearance einhergeht. So nimmt bei der Schwangerschaftstoxikose (8) und bei der Glykogenspeicherkrankheit vom v. Gierke Typ (9), 10, 11) die renale Harnsäureausscheidung bei der dabei auftretenden Lactaterhöhung ab. Auch bei schweren arteriellen Durchblutungsstörungen ist z.B. ein hoher Prozentsatz an Hyperurikämikern, für die eine verminderte Harnsäureausscheidung evt. durch Lactaterhöhung angenommen werden könnte (s. 19).

Interessant geworden sind diese Zusammenhänge zwischen Lactat und der HS-Ausscheidung für die schon seit dem Mittelalter bekannte ungeklärte Beziehung zwischen dem chronischen Alkoholgenuß und der Gicht. Lieber (12) hat gezeigt, daß bei einer Alkoholintoxikation auch eine ausgeprägte Serumlactaterhöhung zu beobachten ist und hat diese für die auftretende verminderte HS-Clearance und die darauf folgende Serumharnsäureerhöhung verantwortlich gemacht.

Bis heute noch nicht diskutiert ist die Frage, ob die Serum-HS-Erhöhung nach Herzinfarkt oder in anderen Stress-Situationen über einen derartigen Mechanismus geht, auch wurde immer wieder eine auffällige Koinzidenz von Diabetes und Gicht gefunden (15), wobei Serumlactaterhöhungen bis zur Milchsäureacidose bei Diabetikern bekannt sind.

Vielfach nachgewiesen und gesichert ist inzwischen, daß auch bei sonst gesunden und jungen Personen eine akute Erhöhung des Serumlactats durch künstliche (i.v. oder orale) Verabreichung sofort eine verminderte renale Harnsäureausscheidung zur Folge hat.

Neuere Untersuchungen von Yü, Sirota et al konnten eindeutig zeigen, daß durch i.v.-Infusionen von Natriumlactat keine Reduzierung in der im Glomerulum gefilterten Harnsäuremenge zustande kam, sondern daß das Lactat entweder zu einer erhöhten aktiven Rückresorption der HS im proximalen Tubulus oder zu einer vermehrten aktiven Sekretion im distalen Tubulus beitrug.

b) Serumharnsäureerhöhung durch Fasten, fettreiche Diät und Ketoacidose

Ein Zusammenhang zwischen Ketose und Serumharnsäureerhöhung ist gleichfalls schon lange bekannt (Zusammenfassung s. 16). Quick (3) und Lockie und Hubbard (13) u.a. beschrieben die Hyperurikämie bis zu Gichtanfällen nach fettreichen Mahlzeiten und in Hungerperioden.

Auch McCarthy und Ogryzlo (14), Lecocq und McPhaul (16) und Lennox (17) zeigten eine verminderte Ausscheidung der HS bei diesen Zuständen. Sie konnten bei der Suche nach einer Erklärung für diese Wirkung durch i.v.-Infusion von β - Hydroxybutyrat die entsprechenden Effekte erzielen.

Eine Acidose durch pH-Änderung konnte als Ursache der veränderten Harnsäureausscheidung für alle Zustände ausgeschlossen werden.

c) Ziel der vorliegenden Untersuchung

Keine anderen natürlichen Stoffwechselmetabolite haben sich bis jetzt finden lassen, die eine Hemmung der Harnsäureausscheidung und damit eine Erhöhung der Serumharnsäure in solchem Maße gezeigt hätten.

Da bis heute über den renalen Harnsäuretransport, insbesondere über den aktiven Transport in der Tubuluszelle nur vage Vorstellungen herrschen, und damit bei einer so einfachen Einwirkung wie einer akuten Lactaterhöhung ein so deutlich sichtbarer Effekt ablesbar ist, die Milchsäure im intermediären Stoffwechsel im allgemeinen eine noch überblickbare Rolle spielt, sollte in dieser Arbeit durch verschiedene Versuchsanordnungen und durch Diskussion der vorliegenden Literatur versucht werden, eine Erklärung für die Angriffsmöglichkeit und Wirkung der Substrate Lactat, Pyruvat und Ketonkörper auf die Harnsäureausscheidung in der Niere zu finden.

II Untersuchungsgut und Methodik

A Experimentelles Vorgehen

1. Untersuchungen am Menschen

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 15 gesunden, meist freiwilligen Personen im Alter zwischen 24 bis 32 Jahren beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Nierenfunktion und der Blutstatus waren nicht pathologisch verändert, es bestand weder Gicht noch irgendeine bekannte Ursache von sekundärer Hyperurikämie. Wir führten die Untersuchungen morgens an der liegenden, nüchternen Versuchsperson durch. Während der Versuchsperiode wurde zur Erreichung eines möglichst konstanten Urinflusses von ca. 1 - 3 ml/min und zur Erleichterung der möglichst restlosen, spontanen Blasenentleerung Wasser ohne irgendwelche Zusätze gegeben.

Die intravenöse, einstündige Dauerinfusion bestand aus 500 ml 0,25 - 0,5 molarer, isotonischer Na- L - (+) - Lactatlösung in die Kubitalvenen.

In einstündigen Abständen wurde ungestautes venöses Blut entnommen und die Serumharnsäure, das Serumlactat und Serumpyruvat bestimmt. Gleichzeitig sollte möglichst restlose Blasenentleerung erfolgen, sodaß Harnsäureclearance, Urinlactat, Urinpyruvat und das pH des Urins gemessen werden konnten.

Um die Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch die bei Lactatinfusion entstehende stärkere Alkalinität mit Sicherheit auszuschließen, gaben wir den Versuchspersonen prophylaktisch insgesamt zwischen 4 - 6 g Ammoniumchlorid vor und während der Versuchsperiode. Zur Vermeidung von Sedimentation und Gerinnung wurde sofort nach der Blutentnahme in gekühlte Perchlorsäure pipettiert.

Zur Bestimmung der Veränderungen bei oralen Pyruvatgabe wurde 3 Versuchspersonen 16 g Natriumpyruvat in Wasser gelöst innerhalb von 15 - 20 Minuten verabreicht. Die weitere Durchführung der Untersuchungen entsprach derjenigen bei i.v.-Lactatinfusion.

2. Tierversuche

Für unsere Tierversuche verwendeten wir insgesamt 7 erwachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2800 bis 3200 g. Die Tiere blieben vorher 12 Stunden nüchtern, bekamen jedoch Wasser ad libitum. Die Narkose bestand in der i.m. Injektion von 1,0 bis 1,2 g/kg Urethan (10%ige Lösung), kombiniert mit möglichst wenig Äther pro narcosi.

Nach dem Aufbinden der Tiere in lockerer Rückenlage wurde über die linke A.femoralis ein dünner PVC-Katheter in die Aorta abdominalis bis vor den Abgang der beiden Nierenarterien vorgeschoben. Über diesen Katheter erfolgte sowohl die Blutentnahme für die Substratbestimmungen als auch unter Verwendung einer Motorpumpe die konstante Infusion von Natriumlactat und Natriumpyruvat. Infusionszeit eine Stunde.

Die Lactatinfusion bestand wiederum in einer 0,25 - 0,5 molaren Na-L - (+) - Lactatlösung in 0,9 % NaCl gelöst, wie sie für die Untersuchungen am Menschen verwendet wurde (meist 120 ml), für die Frage der Wirkung von Pyruvat infundierten wir 0,5 molares Na-Pyruvat, das zwischen pH 5 und 6 gepuffert war und zwar zwischen 2 - 5 ml/min, das entspricht 0,5 bis 2,5 mM/min. Damit erreichten wir eine Überladung der Pyruvatabsorption und durch die Infusion intraaortal vor die Nierenarterien hohe Pyruvatspiegel in der Tubuluszelle selbst über 1 Stunde lang.

Die Entleerung der Harnblase erfolgte über einen Blasen-
katheter, am Ende der jeweiligen Periode wurde die Harn-
blase mit Wasser gespült. Zur Gerinnungshemmung injizier-
ten wir Heparin.

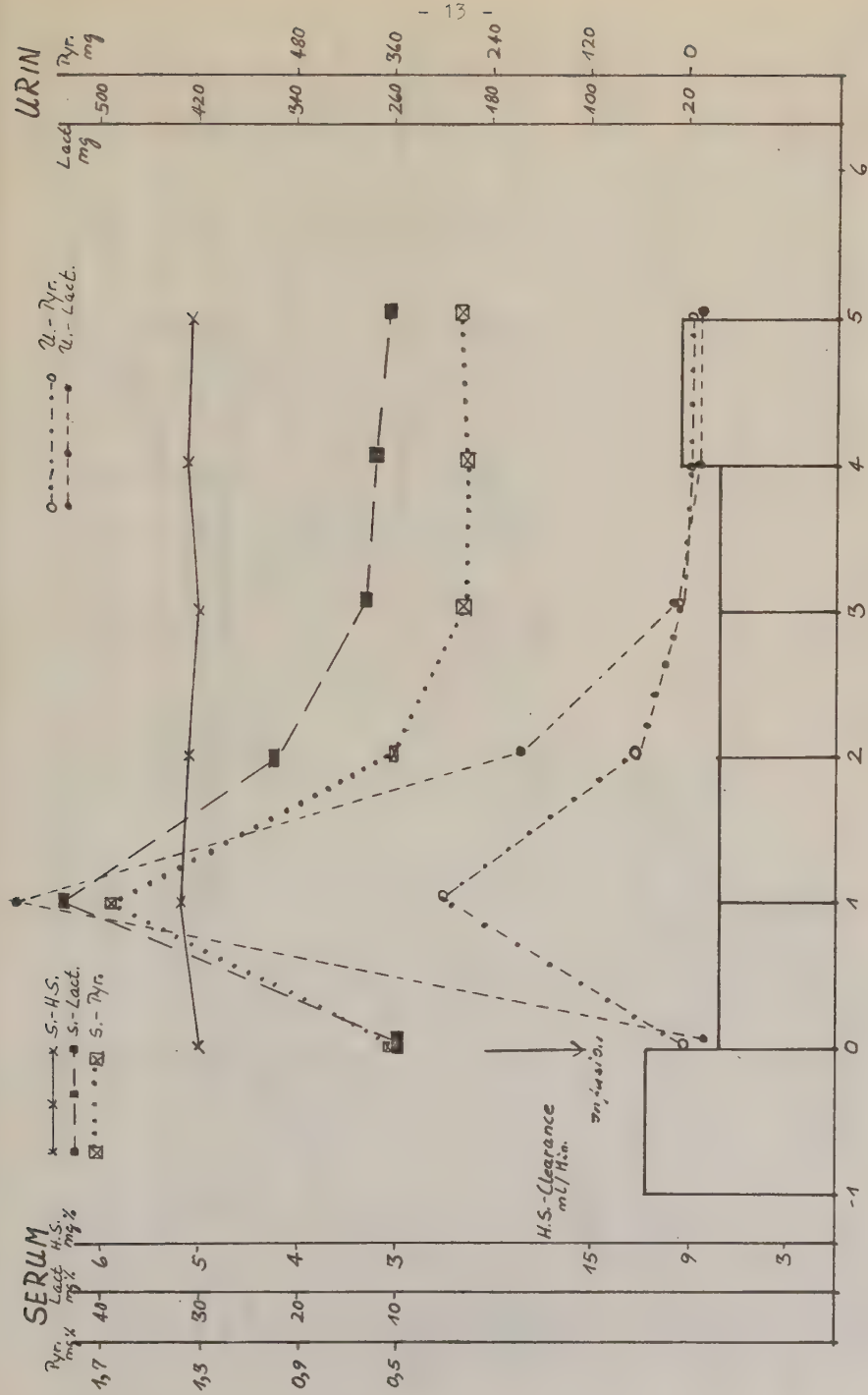
B Bestimmungsmethoden

Die Bestimmung der Serum- und Urinharnsäure erfolgte enzymatisch, modifiziert nach Praetorius und Poulsen (21). Diese spektrophotometrische Bestimmung beruht auf der Spaltung der Harnsäure durch Uricase und Abnahme der Extinktion bei 293 nm.

Die L (+)-Lactatbestimmung im Serum und Urin erfolgte enzymatisch mit Lactat-Dehydrogenase und DPN nach den Vorschriften von Hohorst (22) unter Verwendung der Testkombinationen der Firma C.F. Boehringer und Söhne, Mannheim, desgleichen die enzymatische Bestimmung der Pyruvatkonzentration im Serum und Urin nach den Vorschriften von Bücher und Mitarbeiter (23).

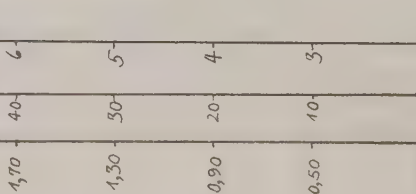
Die Bestimmung im Urin wurde für Lactat gegenüber der von der Firma Boehringer für Serumlactat angegebenen Vorschrift etwas abgeändert und zwar wurden sowohl der Glycin-Puffer als auch DPN in konzentrierterer Lösung verwandt. Der Harn wurde vor der Bestimmung mit 1 g Aktivkohle pro 10 ml Harn vorbehandelt, so daß ein klares, nur noch schwach gelblich gefärbtes Filtrat entstand. Zur Messung wurden nicht mehr als 25 µg Lactat eingesetzt.

Zur Pyruvatbestimmung im Harn wurden 5 ml Harn mit 100 mg Aktivkohle vorbehandelt. Zu 2 ml dieses Filtrats wurden 1 ml TRAP- HCL - Puffer pH 7,2 gegeben. Die weitere Bestimmung erfolgte dann wieder nach der Testvorschrift der Firma Boehringer.

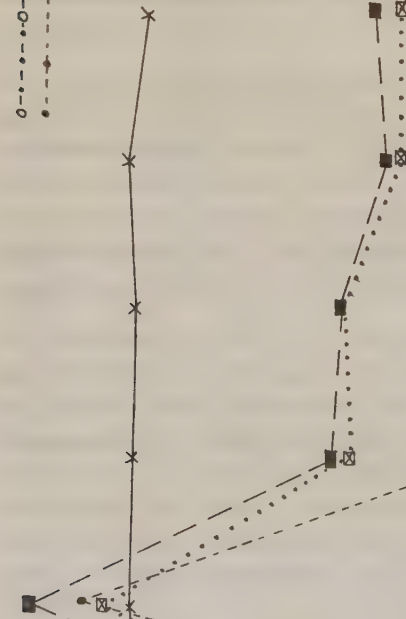


SERUM

Pyruv. Lact.
mg%

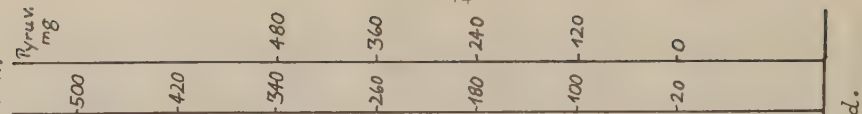


S-HS.
S-Lact.
S-Pyr.



Urin

Pyruv. Lact.
mg



U. Clearance
mg/100 ml



S E R U M				U R I N						
Periode (min.)	HS mg%	Lact.mg% Pyruv.mg%	L/P	HS mg% Lact.mg	Pyruv. mg	HS Clearance	Urinmenge pH			
-60-0	3,35	13,04	0,825	16,0	35,80	5,972	6,239	10,09	56,6	5,3
0-60	3,40	26,43	1,169	22,6	5,60	214,62	88,92	9,89	360	7,8
60-120	3,55	23,85	0,942	25,3	20,40	34,78	17,442	9,09	95	8,2
120-180	3,30	17,86	0,793	22,65	33,0	14,68	24,48	9,16	55	8,6
180-240	3,45	13,07	0,825	16,0	34,60	25,69	4,536	10,0	70	8,4
240-300	3,20	13,27	0,825	16,0	29,0	6,54	4,160	-	-	8,1

Tabelle I

Infusion von 500 ml 0,25 M isotonischer
Na-L-(+)-Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

S E R U M					U R I N						
Periode (min)	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	X _L	HS mg%	Lact. mg	Pyruv. mg	HS-Clearance ml/min	Urin- menge ml	pH
-60-0	4,50	10,86	0,550	17,54		39,40	24,74	3,040	12,53	100	6,2
0-60	4,60	24,32	0,791	27,33	1,445	21,40	247,788	215,36	9,30	160	7,7
60-120	4,70	21,03	0,653	28,63	1,129	63,60	216,55	70,00	8,78	140	7,7
120-180	4,70	15,26	0,619	21,91	1,48	39,00	107,95	33,46	10,37	100	8,3
180-240	5,15	9,63	0,433	19,8	0	43,00	23,816	13,68	11,13	80	8,4
240 - 300	4,60	9,38	0,447	19,8	0	45,60	21,884	3,66	8,26	50	8,3
300-360	4,50	9,38	0,447	19,8	0	39,00	23,429	3,02	9,75	45	8,4

Tabelle II

Infusion von 500 ml 0,4 M isotonischer
NA-L-(+)-Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

S E R U M					U R I N					
Periode (min)	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg	Lact. mg	Pyruv. mg	HS-Clearance ml/min	Urinmenge ccm	pH
-60+0	5,75	12,45	0,6260	21,0	41,00	7,632	5,28	12,83	108	5,7
0-60	5,80	40,50	1,310	31,4	14,00	211,800	144,00	10,34	300	6,6
60-120	5,70	31,72	0,928	34,0	27,40	114,210	66,71	10,91	135	7,6
120-180	5,70	22,67	0,763	30,00	34,00	88,595	39,78	11,08	130	7,5
180-240	5,75	19,50	0,639	31	37,00	34,365	24,40	10,81	100	7,6
240+300	5,70	15,51	0,550	28,1	47,00	6,027		12,47	90	7,6

Tabelle III

Infusion von 500,0 ml 0,4 Mol. isotonischer
NA-L-(+)-Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

Versuch Nr.

Periode (min)	S E R U M				U R I N					
	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg	Lact. mg	Pyruv. mg	HS-Clearance ml/min	Urinmenge ccm	pH
-60-0	4,15	11,85	0,639	18,25	52,40	8,135	4,85	10,52	50	5,3
0-60	4,20	40,77	1,307	30,57	17,00	346,038	145,21	7,08	105	7,5
60-120	4,15	16,68	1,011	16,43	22,00	42,480	45,90	6,62	75	8,2
120-180	4,45	9,75	0,309	30,9	33,60	16,203	20,18	6,92	55	8,2
180-240	3,95	11,39	0,632	17,7	37,20	14,172	8,84	9,42	60	7,9
240-300	4,50	12,33	0,619	19,52	36,00	8,400	5,82	9,60	60	7,7

Tabelle IV

Infusion von 500,0 ml 0,5 Mol. isotonischer
NA-L-(+)-Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

S E R U M

U R I N

Periode (Min.)	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg	Lact. mg	Pyruv. mg	HS-Clearance ml/min	Urinmenge ccm	pH
- 60-0	5,40	9,98	0,447	22,2	82,20	6,410	3,100	12,65	50	6,5
0-60	5,50	45,00	1,618	27,9	24,20	502,048	306,33	7,18	160	7,6
60-120	5,45	14,68	0,598	24,5	28,80	167,000	36,352	9,51	108	8,1
120-180	5,40	13,39	0,619	21,6	30,40	108,58	6,621	8,59	95	8,1
180-240	5,45	9,04	0,344	27,2	24,20	7,112	5,184	7,17	80	8,0
240-300	5,25	8,98	0,344	27,0	35,40	4,470	3,410	10,61	55	6,5

Tabelle V

Infusion von 500,0 ml 0,5 Mol. isotonischer
NA-L-(+)-Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

Periode (min)	S E R U M				U R I N					
	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg%	Lact. mg	Pyruv. mg	HS Clearance	Urin- Menge	pH
-60- 0	5,40	14,57	0,598	24,3	41,80	15,240	4,410	13,03	100	5,9
0-60	5,50	48,70	1,376	35,3	21,80	351,92	99,152	10,76	163	7,3
60-120	5,35	21,67	0,756	29,0	23,60	106,55	36,307	9,98	138	7,3
120-180	5,40	13,00	0,495	22,0	18,80	49,94	9,642	9,89	95	8,1
180-240	5,50	13,89	0,612	24,0	44,80	24,01	5,724	-	90	8,2
240-300	5,35	15,17	0,564	27,4	59,80	12,41	4,093	11,17	54	8,1

Tabelle VI

Infusion von 500,0 ml 0,5 Mol. isotonischer
Na-L-(+)-Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

Periode (min)	Harnsäureclearance (ml/min.)			Serum-Harnsäure mg%			Serum-Lactat mg%			Urin-Lactat mg		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.
-60- 0	12,6									5,26		5,96
-60- 0	9,72		15,1							39,92		19,47
-60- 0	11,5	10,56	14,5	6,6		4,0	5,29	11,25	9,12	16,93	13,86	29,05
0-60	9,74	6,36	8,55	6,6	6,6	3,9	11,63	21,25	11,75	10,28	6,54	11,05
60 - 120	7,06	8,04	8,92		6,5	4,1	11,44	9,5	33,81	17,42	5,71	9,20
120 - 180	9,36	6,25	10,3						33,62	9,14	10,10	10,86
180 - 240	8,47	9,24	8,6			4,0			10,37		1,54	4,16
240 - 300		7,72	5,58									8,13
300 - 360		7,60	10,63									1,69

Tabelle VII

Harnsäureausscheidung nach oraler Gabe von 16 g Na-Pyruvat
innerhalb 15-20 Min.

Kaninchen IV

Periode (min)	S E R U M				U R I N				pH
	HS mg%	Lact.mg%	Pyruv.mg%	L/P	HS mg%	Lact.mg	Pyruv.mg	HS Clearance	
60 - 0	1,55	19,15	0,688	24,75	7,40	8,532	5,28	2,05	5,7
0 - 30	1,35	138,65	5,779	23,70	-	-	-	-	-
30 - 60	1,15	177,42	6,081	25,94	9,20	46,12	65,16	9,0	7,2
60 - 120	1,10	118,67	6,010	17,59	15,60	31,27	17,92	6,14	6,6
120 - 180	1,20	50,02	2,500	18,0	20,80	21,78	4,99	2,02	6,5

Tabelle VIII

Infusion von 0,5-2,5 m M Pyruvat/Min.
(ca. 120 ml physiol. NaCl gelöst innerhalb 1std.)
in die Aorta abdominalis des Kaninchens.

Periode (min)	S E R U M				U R I N					
	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg%	Lact. mg	Pyruv. mg	HS Clearance ml/min	Urin- menge	pH
-60-0	1,35	12,065	0,632	19,1	22,40	10,60	3,600	4,14	15	5,9
0-30	1,30	91,44	2,820	32,4	-	-	-	-	-	-
30-60	1,25	138,43	5,510	25,0	10,00	77,62	122,40	6,92	50	7,2
60-90	1,25	115,57	2,476	46,5	-	-	-	-	-	-
90-120	1,30	57,78	1,238	46,1	28,00	47,24	68,54	4,82	14	6,5
120-150	1,30	12,70	0,674	18,8	48,00	11,63	3,941	4,30	7	6,2

Tabelle IX

Infusion von 0,5-2,5 m M Pyruvat/Min.

(ca. 120 ml phwiol. NaCl gelöst innerhalb 1 Std.)
in die Aorta abdominalis des Kaninchens.

S E R U M					U R I N					
Periode (Min.)	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. Mg%	L/P	HS mg%	Lact. mg	Pyruv. mg	HS <u>Clearance</u>	Urinmenge	pH
-60-0	1,25	17,97	0,733	24,5	10,40	-	-	2,14	24,5	5,2
0-30	1,15	117,50	2,972	39,5	-	-	-	-	-	-
30-60	0,85	152,22	5,958	25,9	9,00	-	-	8,29	47,0	7,5
60-120	1,45	135,12	2,683	5,0	17,20	-	-	5,08	27,5	7,8
120-180	1,50	133,12	1,898	70,0	39,60	-	-	5,96	14,0	8,1
180-240	1,45	20,15	0,619		36,80	-	-	2,10	5,0	7,1

Tabelle Nr. X (Kaninchenversuch)

Infusion von 120 ml 0,5 M Na-Pyruvat innerhalb einer Stunde.

S E R U M				U R I N						
Periode (Min.)	HS mg%	Lact.mg%	Pyruv.mg%	L/P	HSmg%	Lact.mg	Pyruv.mg	HS <u>Clearance</u>	Urinnen ml	ph
-180- -60-	2,20	19,74	0,619	31,5	51,40	6,21	4,82	4,78	11	5,8
-60-0	2,20	-	-	-	50,60	6,21	4,64	4,60	12	6,1
0-30	2,25	119,26	2,752	43,4	5,30	55,8	38,6	3,14	40	7
30-60	2,30	192,46	3,784	51,0	6,20	113,4	98,4	3,00	60	7,8
60-120	2,25	123,14	1,534	82,0	24,60	59,3	46,4	3,64	20	8,1
120-180	2,30	28,20	0,625	34,20	30,60	30,15	19,2	4,25	16	7,5
180-240	2,25	19,975	0,6888	27,0	48,20	6,42	5,21	4,40	14	7,1

Tabelle Nr. XI

a) Infusion von 120 ml 0,5 Mol Na-L (+)- Lactatlösung innerhalb 1 Stunde

Periode (Min.)	S E R U M					U R I N				
	HS mg. %	Lact. mg %	Pyruv. mg %	L/P	HS mg %	Lact. mg	Pyruv. mg Clearance	HS Clearance	Urinmenge ml	pH
-0-30	2,20	62,275	2,75	22,5	20,20	36,4	43,2	6,12	20	7,6
30-60	2,15	141,00	4,554	31,0	28,80	88,4	118,1	8,30	38	8,0
60-90	-/	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90-120	2,20	105,75	1,788	59	45,80	39,6	51,0	5,11	15	7,9
120-180	2,20	23,50	0,894	26,20	48,00	10,2	9,2	4,72	13	6,8

Tabelle Nr. XI

b) Infusion von 120 ml 0,5 Mol Na-Pyruvat-Lösung.

S E R U M				U R I N						
Periode (Min.)	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg%	Lact. mg	Pyruv. mg <u>Clearance</u>	HS <u>Clearance</u>	Urinmenge	pH
-240-180	-	-	-		80,00	-	3,16	5,80	8,7	5,4
-180-60	-	-	-		80,00	5,92	-	5,33	8,00	5,6
-60 - 0	2,00	15,87	0,619		330,60	6,14	3,21	5,60	20,00	5,6
0 - 30	2,05	162,56	1,823		12,00	60,50	40,21	4,87	30,00	7,5
30 - 60	2,10	184,15	3,784		7,00	-	-	4,45	78,00	7,8
60-90	2,10	152,40	2,077		20,00	120,40	89,30	4,25	13,50	7,9
90-120	2,05	88,90	1,892		25,00	90,40	70,40	4,47	22,00	7,5
120-180	2,00	33,50	1,100		69,60	60,20	50,30	4,75	12,50	7,5
180-240	2,00	171037	0,653		50,00	6,24	4,10	5,50	11,00	7,1

Tabelle Nr. XII.

a) Infusion von 120 ml 0,5 M NaL (+) - Lactatlösung innerhalb einer Stunde.

Periode (Min).	S E R U M					U R I N				
	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg%	Lact. mg	Pyruv. mg	HS clearance	Urinmenge	pH
0-30	1,95	88,90	2,270		35,00	41,43	50,20	7,77	13	7,6
30-60	1,90	137,16	4,540		40,00	98,46	130,20	9,12	26	8,1
60-90	1,90	82,25	3,096		-	-	-	-	-	-
90-120	1,95	35,25	1,018		66,00	28,50	40,20	6,76	12	7,8
120-180	2,00	17,62	6,880		70,00	8,34	10,60	5,83	10	7,4

Tabelle Nr. XII

b) Infusionen von 120 ml 0,5 M Na-Pyruvat-Lösung.

S E R U M					U R I N					
Periode (Std.)	HS mg%	Lact.mg%	Pyruv.mg%	L/P	HS mg%	Lact.mg	Pyruv.mg	HS Clearance	Urin- menge ml	pH
0	2,35	7,35	0,935	7,7	13,00	6,54	3,18	2,88	10	6,7
0-1/2	1,90	117,22	2,896	20,3	-	-	-	-	-	-
1/2-1	1,50	151,13	5,848	25,8	12,00	55,21	75,58	7,87	64	7,5
1-2	1,60	129,15	4,279	30,0	16,60	11,46	20,65	4,98	27	7,3
2-3	2,35	120,90	2,022	60,0	23,40	6,91	8,10	2,98	18	7,3
0,5 - 2,0 mM/min. Na-Pyruvat (120 ml NaCl, pH 5 - 6; Dauerinfusion 1 Std.)										
0-1/2	2,45	217,17	5,476	-	-	-	-	-	-	-
1/2-1	2,50	223,52	4,726	49	17,40	100,97	38,92	2,80	50	7,1
1-2	2,40	127,00	2,820	33	10,00	86,29	31,18	3,12	45	7,2

0,25 m Na-Lactat (120 ml NaCl; Dauerinfusion 1 Std.)

Tabelle XIII

Periode (min)	S E R U M					U R I N				
	HS mg%	Lact. mg%	Pyruv. mg%	L/P	HS mg	Lact. mg	Pyruv. mg	HS Clearance ml/min	Urinmenge ccm	pH
-60- 0	1,65	6,58	0,688	9,6	8,60	4,35	3,67	2,48	12	6,3
0-30	1,30	121,14	4,767	25,41	-	-	-	-	-	-
30-60	1,20	140,29	5,448	25,7	8,00	45,92	57,18	8,88	80	6,6
60-120	1,00	136,77	5,01	27,2	10,73	23,89	24,20	6,26	35	6,5
120-180	1,20	13,18	0,800	20,0	24,00	-	-	2,32	7	5,7

Tabelle XIV

Infusion von 0,5 Mol. Na-Pyruvat-Lösung beim Kaninchen
innerhalb von 1 Std.

III Ergebnisse

A Mittelwerte der Bestimmungen

Für die normale Serumlactatkonzentration der Menschen erhielten wir einen Mittelwert von 10,59 mg/100 ml mit einem Bereich zwischen 9,75 bis 13,04 (Lit. (24): 9 - 16 mg%), für Pyruvat von 0,593 (Bereich zwischen 0,49 bis 0,72) (nach Lit. (25): Mittelwert 0,53), für Urinlactat 4,45 (3,04 bis 6,24) und für die Harnsäureclearance Werte von 11.86 - 13.03 ml/min mit einem Mittelwert von 12.22 ml/min.

Der Mittelwert des Lactat/Pyruvatquotienten von 19,65 (Bereich 16,0 bis 24,3) bei 11 Bestimmungen ist wesentlich höher als der vom Huckabee für arterielles Blut angegebene Quotient von 4,35, (der unter Verwendung der nichtenzymatischen Bestimmungsmethode von Barker und Summerson (27) bzw. von Friedemann (28) zustande kam) und der von Schimassek (29) für die Leber angegebene Wert von 10 - 11. Er stimmt jedoch sehr gut mit den vor kurzem von Leppla, Kumposcht und Keller (30) angegebenen Werten von 16.9 - 20,6 überein, die gleichfalls im ungestauten venösen Blut mit der enzymatischen Methode bestimmten.

Bei den Kaninchen erhielten wir folgende Normalwerte:

Lactat 14,09 mg/100 ml (6,58 bis 19,74); Pyruvat 0,701 mg/100 ml (0,62 - 0,93);

Lactat/Pyruvat-Quotient: 17,1 (9,6 - 24,75)

Urinlactat: 7,5 mg/Stunde (4,35 - 10,6) Urinpyruvat: 3,93 mg/Stunde (3,18 - 5,28)

Harnsäureclearance: 3,37 ml/min (2,05 bis 5,33)

Eine Beeinflussung der Narkose auf die Lactatkonzentration in der Niere ist nach den Untersuchungen von Thorn und Mitarbeitern (31) am Kaninchen ausgeschlossen, die unter Urethannarkose in der Niere keine Änderung finden konnten.

B Diskussion der Ergebnisse

1. Allgemeine Grundlagen

Für die Erhöhung der Serumharnsäure kann man zwei Ursachen verantwortlich machen.

1. Die primäre metabolische Harnsäureerhöhung, die durch eine Überproduktion von Harnsäure, vermutlich durch schnelleren und stärkeren Einbau von Glycin zustandekommt und
2. die primär renale Harnsäureerhöhung, die auf einer fehlerhaften oder mangelnden Ausscheidung der Harnsäure durch die Tubuluszelle beruht, bei der also eine normale Produktion besteht, jedoch ein geringerer Prozentsatz des gefilterten Urats in die Blase zur Ausscheidung gelangt. Eine verminderte Harnsäureausscheidung durch die Niere kann theoretisch zustandekommen (z.B. bei einer Niereninsuffizienz) durch verminderte glomeruläre Filtration oder durch fehlerhafte Bearbeitung der Tubuluszelle, d.h. entweder durch verminderte Sekretion distal oder durch vermehrte Rückresorption proximal.

Für den Harnsäuretransport und speziell für die Niere des Menschen heute anerkannte Theorie ist die der vollständigen Filtration der Harnsäure im Glomerulus, die Rückresorption im proximalen Tubulus und die Sekretion distal. Beim Menschen werden nur 5 - 10 % der filtrierte Harnsäure im Urin ausgeschieden, d.h. 90 - 95 % des filtrierten Teils entgehen der Ausscheidung und es überwiegt somit beim Menschen die Rückresorption proximal die Sekretion im distalen Tubulus weit. Die Höhe der Serumharnsäureausscheidung ist so abhängig von der Höhe der Rückresorption proximal und der Sekretion distal. Für den Menschen wird angenommen, daß die gesamte filtrierte Harnsäure

proximal rückresorbiert wird und daß die Harnsäureausscheidung somit aus der tubulären Sekretion distal resultiert.

Es soll auch hier schon darauf hingewiesen werden, daß aus diesen Gründen die Ergebnisse der Tierversuche nicht absolut mit beim Menschen herrschenden Verhältnissen gleichzusetzen sind. So sind - um dies vorwegzunehmen - beim Kaninchen die Wirkungen des Lactats auf den proximalen Tubulus eventuell in zweierlei Richtung zu erwarten, erstens wohl in einer leichten Steigerung der aktiven Rückresorption, jedoch zweitens noch in stärkerem Maße in einer erhöhten Sekretion, denn auch unter physiologischen Verhältnissen soll hier im proximalen Tubulus nicht wie beim Menschen eine alleinige Rückresorption, sondern daneben eine etwas höhere Sekretion proximal vorherrschen.

Nichols et al (35) sowie Yü und Mitarbeiter (34) und nach ihnen einige andere Autoren zeigten unter Verwendung von Standard-Clearance-Methoden, daß die Lactatwirkung nicht auf einer Veränderung des Glomerulumfiltrats beruht, sondern entweder in einer erhöhten Rückresorption oder verminderten Sekretion zu suchen ist. Um zu einer weiteren Analyse dieser Wirkung zu kommen, wurden dann verschiedene Tierversuche als Vergleichsstudien vorgenommen, die zeigen sollten, ob die Milchsäure den aktiven Transportmechanismus der proximalen Rückresorption oder der distalen Sekretion beeinflußt. Für diese Zwecke haben sich vor allem Untersuchungen an Hunden und Vögeln angeboten. Der Dalmatinerhund unterscheidet sich in seiner Harnsäureausscheidung von dem normalen Hund. Beim ersteren wird die Harnsäure nämlich hauptsächlich durch Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden, während die Rückresorption relativ unwichtig ist (36,37). Stop-flow-Studien zeigten eine größere Ausscheidung proximal.

Die Verhältnisse beim normalen Hund entsprechen jedoch denen beim Menschen. Die Ausscheidungsprozesse beim Huhn wiederum sind jenen beim Dalmatiner ähnlich, als auch hier keine Rückresorption vorhanden ist. Unter der Infusion von Lactat zeigen nun der Dalmatiner (38) und das Huhn (37) keine Änderung in ihrer Harnsäureausscheidung, während beim normalen Hund die Harnsäure-Clearance kleiner wird.

Aus diesen und weiteren ähnlich zu deutenden Versuchen ist sicher, daß die Wirkung des Lactats auf die Harnsäureausscheidung nicht in einer verminderten Sekretion im distalen Tubulus, sondern vielmehr in einer Förderung der aktiven Rückresorption proximal zu suchen ist. Nicht nur in vivo - Experimente sondern auch Versuche an Nierenrindenschnitten zeigen eine variable Rückresorptionskapazität der proximalen Tubuluszelle (39).

Wie soll man sich nun die Stimulierung des aktiven Transportmechanismus im proximalen Tubulus durch Lactat erklären?

Wie auf Seite 4 schon ausgeführt, sahen Gibson und Doisy (2) und Quick (3) durch Gabe von Pyruvat eine leichte Förderung der Harnsäureausscheidung. Durch Pyruvat ließe sich also der für Lactat beschriebene Effekt umkehren.

Nun kann eine Änderung der Leistung der Tubuluszelle durch Lactat in erster Linie durch eine Änderung des Redoxpotentials und zwar über eine Änderung des DPNH_2/DPN Quotienten und damit über das Oxydations-Reduktionssystem Lactat-Pyruvat hervorgerufen werden. In der Reihenfolge der Redoxsysteme in der Zelle ist das letzte Glied, mit dem negativsten Potential, das DPNH_2/DPN -System. Das H des DPNH wird über die Atmungskette mit Sauerstoff zur Reaktion gebracht.

Die Milchsäure ist eines der wenigen Endprodukte im Intermediär-Stoffwechsel und der einzige Weg für die 3 Kohlenstoffatome in den Hauptstrom des Stoffwechsels zu kommen, geht über die Oxydation zu Pyruvat über die DPN-abhängige Lactat-Dehydrogenase im Cytoplasma. In Gegenwart von LDH sind Lactat und Pyruvat in einem bestimmten Redoxgleichgewicht.



Das Redoxpotential $(\text{DPNH} + \text{H}^+)/\text{DPN}^+$ hat für den cytoplasmatischen, extramitochondrialen Raum fundamentale Bedeutung, desgleichen für die oxydative Phosphorylierung und ATP-Bildung in den Mitochondrien. Wenn auch die Membran des Mitochondrions einer direkten Oxydation des extramitochondrialen DPNH, d.h. einem direkten Eindringen des DPNH in die Mitochondrien entgegensteht (40), so können doch auf zumindest 3 indirekten Routen über ein "shuttle-System" ("Pendelverkehr") (s. später) Elektronen vom extramitochondrialen DPNH zur intramitochondrialen Atmungskette gelangen und zur Energiebildung bis zur Reaktion mit Sauerstoff führen. Nach Borst (41) sind sogar trotz dieser mitochondrialen Schranke in einigen Geweben die gesamten DPNH-Konzentrationen des Cytoplasmas und die der Mitochondrien gleich; das Verhältnis des $\text{DPNH} + \text{H}^+ / \text{DPN}$ in den Mitochondrien ist auf Grund von Berechnungen wahrscheinlich sogar noch höher.

Vor allem an Hand der Untersuchungen von Bücher und Mitarbeitern (42) ist inzwischen erkannt, daß das System Lactat / Pyruvat ein guter Indikator zur Berechnung des Redoxpotentials des $\text{DPNH} + \text{H}^+ / \text{DPN}$ -Systems im extramitochondrialen Raum ist.

Die Berechnung des $(\text{DPNH} + \text{H}^+)/\text{DPN}^+$ Quotienten erfolgt nach der Gleichung:

$$\frac{(\text{DPNH}^+)}{(\text{DPNH})} = \frac{(\text{H}^+)}{K \text{ Lactat}} \times \frac{(\text{Pyruvat})}{(\text{Lactat})}$$

Das Oxydations-Reduktions-Potential im Plasma und im Gewebe kann direkt berechnet werden. Hierfür hat sich also aus verschiedenen Gründen das System Lactat/Pyruvat angeboten.

Nach Gudbjarnason und Bing (46) kann man hierfür folgende Formel verwenden:

$$E_h = E_o - \frac{RT}{nF} \ln \frac{(\text{Gehalt Red.})}{(\text{Gehalt Ox.})} \quad \text{mV}$$

(E_h = Istpotential; E_o ist das Normalpotential bei pH = 7, für das Lactat/Pyruvat-System z.B. - 204 mV bei 37 ° C und gibt die Anzahl der Elektronen an. F ist die Faraday-Konstante. R = Gaskonstante. T = absolute Temperatur.)

Durch Substitution erhält man dann folgende Formel:

$$E_h = - 204 - 30,7 \log \frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}}$$

Bei einer Änderung des Lactat-Pyruvat-Quotienten erhalten wir somit auch ein anderes Redoxpotential der Zelle.

Nun ist wiederum auf Grund von Untersuchungen des Arbeitskreises von Bücher (s. 43) bekannt, daß der Lactat - (u. Pyruvat-) Gehalt im Plasma und im Gewebe übereinstimmt, d.h. beim Vergleich der Werte des Systems Lactat/Pyruvat im Blutplasma mit dem der Gewebe selbst weicht der Quotient der Gewebsgehalte nicht sehr von dem der Blutspiegel ab. Die Redoxpotentiale des Blutplasmas (bestimmt aus dem Verhältnis Lactat/Pyruvat im venösen Blut) und des normalen Gewebes sind ähnlich. In einer Berechnung, der aus Rattenleber gewonnene Werte zu Grunde

gelegt wurden, haben Rüssmann und Bücher (42) als äußerste Abweichung des Redoxpotentials des Systems DPNH / DPN von demjenigen des Lactat/Pyruvat-Systems einen Betrag von unter 2 mV angegeben, das bedeutet, daß "der Anzeige-fehler vernachlässigbar ist".

Nach Delbrück, Zebe und Bücher (44) kann Lactat und Pyruvat leicht zwischen dem intra- und extrazellulären Raum ausgetauscht werden, d.h. es ist leicht diffusibel, so daß Änderungen des intrazellulären Redox-Quotienten Lactat/Pyruvat, und damit des intrazellulären Quotienten $(\text{DPNH} + \text{H}^+)/\text{DPN}^+$ leicht im Extrazellulär-Raum, d.h. Plasma, verfolgt werden können. Nach Bücher und Klingenberg (47) resultiert die Permeabilität der Zellmembran für das Lactat-Pyruvat-Paar in einem Ausgleich des DPNH/DPN - Verhältnisses in dem Extrazellulär-Raum aller Gewebe.

Damit können wir auf den Grad der Oxydation des DPN bzw. dem freien Gehalt an DPNH_2 und DPN aus den Plasmaspiegeln der Substrate Lactat und Pyruvat schließen, oder der Redoxstatus des extramitochondrialen DPNH/DPN - Systems wird durch das Lactat/Pyruvat-System angezeigt.

Auch wenn wir aus den venösen Blutproben aus der Kubital-vene die genauen Lactat- und Pyruvat-Werte in der Tubuluszelle nicht bestimmen können, ist doch durch die leichte Kommunizierung der Organe über das Blutsystem und die hohe Diffusion der Substrate im Extrazellulär-Raum ein Rückschluß auf die unmittelbaren Gewebswerte gestattet, zumal die Niere im Blutaustausch an vorderer Stelle steht.

Da also für das Lactat/Pyruvat-System gezeigt werden konnte, daß intrazelluläre Veränderungen in diesem Verhältnis den Reduktions- bzw. Oxydationsgrad der Diphosphopyridinnucleotide widerspiegeln, und daß die

intrazellulären Veränderungen sich in gleichlaufenden Veränderungen im Extrazellulärraum ablesen lassen, könnte die Lactat- bzw. Pyruvatwirkung in unseren Experimenten auf die Harnsäureausscheidung in einer Beeinflussung des $\text{DPNH} + \text{H}^+/\text{DPN}$ - Quotienten zurückzuführen sein.

Normalerweise erhalten wir eine Milchsäureerhöhung, wenn die Zelle anaerob ist, da das extramitochondriale DPNH wegen des O_2 -Mangels von der Atmungskette nicht oxydiert werden kann und durch Pyruvat oxydiert werden muß. Ist jedoch Sauerstoff vorhanden, oxydiert die Zelle das extramitochondriale DPNH über die Atmungskette und es häuft sich in der aeroben Zelle normalerweise kein Lactat an.

In Untersuchungen beim Menschen und im Tierversuch hat Huckabee (26) gezeigt, daß zur Erkennung eines zellulären O_2 -Mangels nicht die Bewegungen des Lactatspiegels allein im Plasma maßgebend sind, sondern der Quotient Lactat/Pyruvat.

Unter Nichtberücksichtigung von Veränderungen der H^+ -Ionenkonzentration erhält man aus der Reaktionsgleichung folgende Formel:

$$\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}} = K' \frac{(\text{DPNH}_2)}{(\text{DPN})}$$

Abgeleitet von dieser Gleichung berechnet Huckabee nun den Lactatüberschuß X_L , der einen Rückschuß z.B. u.a. auf die Sauerstoffversorgung der Gewebe zuläßt. (Näheres s. (29))

$$X_L = (L_n - L_0) - (P_n - P_0) (L_0/P_0)$$

L_n = Lactatkonzentration zur Zeit t ;

P_n = Pyruvatkonzentration zur Zeit t ;

P_0 und L_0 = Pyruvat- und Lactatkonzentration zur
Zeit Null)

Dieser von Huckabee berechnete Lactatüberschuß gibt unter anderem Aufschluß über die Aktivität des LDH-Systems oder über den Mangel an O_2 , der zur Aufrechterhaltung des entsprechenden Verhältnisses $DPNH_2/DPN$ notwendig wäre. X_L hat nun den Wert Null, wenn der Quotient $DPNH_2/DPN$ zum Zeitpunkt t gegenüber dem Ausgangswert unverändert geblieben ist. Erhalten wir bei der Berechnung positive Werte von X_L , haben wir eine Zunahme des Quotienten $DPNH_2/DPN$.

Das Verhältnis Lactat/Pyruvat mißt also das $DPNH_2/DPN$ -Verhältnis in der Zelle oder im Organ und mit dem nach Huckabee berechneten Lactatüberschuß haben wir eine Berechnungszahl über das Ausmaß der Veränderung dieses Verhältnisses infolge fehlenden Elektronentransports.

2. Diskussion der Ergebnisse vorliegender Untersuchungen

Untersuchungen am Menschen

a) Lactatinfusion

Von den insgesamt 15 am Menschen durchgeführten Experimenten sind hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die für Erklärung und Diskussion erforderlichen typischen und beispielhaften für die jeweilige Versuchsanordnung in Tabellen und Diagrammen aufgeführt.

In Tabelle I - IV sowie in Diagramm I und II sind die bei Infusion verschieden molarer, isotonischer Natrium-L-(+)-Lactatlösung (in physiologischer NaCl gelöst) erhaltenen Ergebnisse zusammengefaßt. Die Lactatinfusion führte dabei zu einer Verminderung der Harnsäureclearance und zu einer leichten Erhöhung der Serumharnsäure, die abhängig ist von der Menge des infundierten Lactats. Der Quotient aus Serumlactat und Serumpyruvat ändert sich innerhalb der Infusionszeit ebenfalls entsprechend der infundierten Menge Lactat und bleibt meist bis zur 3. Stunde noch höher, d.h. die Pyruvaterhöhung geht der Lactaterhöhung infolge Infusion nicht ganz parallel.

In einigen Tabellen wurde der nach Huckabee berechnete Lactatüberschuß (s. Diskussion S. 21) aufgeführt. Eine Abhängigkeit der verminderten Harnsäureclearance von der Höhe der Lactatausscheidung im Urin ist in keinem Versuch abzuleiten.

b) Orale Pyruvatgabe

Wie in Tabelle VII aufgeführt, ist die Harnsäureclearance nach oraler Gabe von 16 g Natrium-Pyruvat (innerhalb von 15 - 20 Minuten eingenommen) in 3 Versuchen deutlich vermindert, ein Zusammenhang mit dem im Urin erscheinenden Lactat kann wieder nicht festgestellt werden, was im Gegensatz steht zu der Auffassung von Möller (32) und Steenstrup (33), die der renalen Lactatkonzentration (nicht enzymatisch gemessen von diesen Autoren!) gegenüber der Serumlactatkonzentration die größere Bedeutung für die Harnsäureretention beimessen.

Diese Ergebnisse zeigen auch (unter Verwendung derselben Dosis Pyruvat) genau das Gegenteil der bis jetzt immer wieder und häufig zitierten Befunde von Gibson und Doisy (2) und Quick (3), wonach Pyruvat im Gegensatz zu

Lactat angeblich zu einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung führt.

An Hand der Serum- und Urinlactatwerte dieser Versuche kann man auch sehen, daß für die renale Harnsäureretention schon mäßige, jedoch konstante Lactaterhöhungen einen signifikanten Effekt ergeben. Es zeigen nämlich die Serum-Lactatwerte keine starken Veränderungen und aus den Urinlactatwerten ist zumindest zu entnehmen, daß das tubuläre Maximum für Lactat (60 - 100 mg%) sicher nie überschritten wurde.

Kaninchenversuche

Bei diesen Versuchen wurde zur möglichst optimalen Erreichung von hohen Lactat- und Pyruvatspiegeln in der Niere selbst sowie zur genauen Identifizierung der Substratveränderungen direkt vor das Organ ein Katheter in die Aorta abdominalis eingeführt. Nach Huckabee (29) erreicht man mit 0,5 - 2,5 mM Pyruvat pro min beim Menschen eine Überladung der Pyruvatabsorption. Wenn wir also diese Menge beim Kaninchen über eine Stunde lang konstant direkt vor den Abgang der beiden Nierenarterien injizieren, erreichen wir damit sicher eine maximale Pyruvatbeeinflussung in der Tubuluszelle, desgleichen eine maximale Lactatwirkung bei der Infusion von 0,25 bzw. 0,5 molarer Natrium-L-(+)Lactatlösung auf dieselbe Weise.

Es ist klar erkenntlich, daß beim Kaninchen - im Gegensatz zu der oralen Pyruvatgabe beim Menschen - durch die optimale Pyruvatzufuhr in die Niere eine Erhöhung der Harnsäureclearance, durch Lactat das Gegenteil, d.h. eine Retention der Harnsäure zustandekommt.

In der Diskussion dieser Ergebnisse auf S.30 wird jedoch - zurückführend auf die unterschiedlichen physiologischen Sekretions- und Rückresorptionsmechanismen im proximalen

Tubulus bei Mensch und Kaninchen - dieses Resultat als nicht gegenteilig, wie es auf den ersten Blick erscheint, erklärt werden können.

Natürlich kann auch in dieser Versuchsanordnung eine Kommunizierung des Lactat-Pyruvat-Systems über den Extrazellulärraum nicht ausgeschlossen werden und so erhält man mit der exogenen Pyruvaterhöhung eine Lactaterhöhung, die rechnerisch zu ähnlichen Erhöhungen der Lactat/Pyruvat-Quotienten führt wie bei Lactatinfusion. An den Serum-Pyruvatwerten in diesen Versuchen, noch mehr an den hohen Pyruvatausscheidungen im Urin (s. besonders Tabelle VIII, IX, XIII u. XIV) gegenüber den relativ niedrigen Lactatwerten, ist ein bevorzugter Pyruvateffekt bewiesen.

Im Gegensatz zu Huckabee ist in diesen Untersuchungen bei Infusion von Lactat beim Menschen eine Erhöhung des Lactat/Pyruvat-Quotienten nachzuweisen, welcher sich bei einigen Untersuchungen auch in einem deutlichen Lactatüberschuß ausdrückt (s. z.B. Tabelle 3 u. 4). Diese erhöhten Werte treten meist bis zwischen 3. bis 4. Stunde nach Infusion auf. In dieser Zeit ist auch die Harnsäureclearance signifikant vermindert.

Daraus darf man schließen, daß während dieser Zeit der Quotient DPNH_2/DPN höher ist, bzw. das Verhältnis DPN/DPNH_2 niedriger; oder einfach ausgedrückt: durch die Lactatinfusion erhalten wir in dem extramitochondrialen Raum der Tubuluszelle (natürlich auch in dem der anderen Zellen mit entsprechend hoher LDH-Aktivität) erhöhte DPNH -Werte. Voraussetzung dieser Feststellung ist, daß in der prox. Tubuluszelle eine genügend hohe LDH-Aktivität besteht. Dies konnte von Bonting und Mitarbeitern (45) auch für die proximalen Tubuli nachgewiesen werden und zwar konnte dabei interessanterweise eine absteigende

Aktivität in der Reihe Mensch, Hund, Ratte und Kaninchen gefunden werden.

Die in unseren Experimenten gefundene Erhöhung der Lactat/Pyruvat-Quotienten unter Lactatinfusion läßt uns also auf erhöhte DPNH-Werte in der proximalen Tubuluszelle schließen. Daß durch die Infusion auch in der Niere hohe Lactat- bzw. Pyruvat-Werte erreicht wurden, zeigt schon die hohe Lactat- und Pyruvatausscheidung im Urin bis zur 2. Stunde nach der Infusion (s.z.B. Tabelle IV), obwohl das T_m für Lactat bei 60-100 mg% liegt.

Wegen der aufgezeigten Beziehung des leicht diffusiblen Lactat/Pyruvat-Systems zum Extrazellulärraum kann also Wasserstoff im Substrat Lactat aus dem Plasma zum extramitochondrialen, intrazellulären DPNH-Pool gelangen und damit das Lactat zu einer Erhöhung des Quotienten DPNH/DPN führen.

Dieser Wasserstoff des DPNH muß nun aber über einen indirekten Wasserstofftransport über bis heute mindestens 2 gut bekannte Substratcyclen aus dem extramitochondrialen Kompartiment in das Mitochondrion gebracht werden. So können also die im extramitochondrialen DPNH vorliegenden Elektronen über das Glycerophosphat-Dihydroxyacetonphosphat-, über das Malat-Oxalacetat- und über das Acetoacetat- β -Hydroxybutyrat- System zur Atmungskette und damit zur oxydativen Phosphorylierung gelangen.

a) Die Wirkung der Lactatinfusion beim Menschen auf den renalen Harnsäuretransport müßte man also damit folgendermaßen deuten:

Durch die Erhöhung des Lactats bis zu einem veränderten Lactat/Pyruvat-Quotienten und zum Lactatüberschuß erhält man einen Anstieg des DPNH/DPN Quotienten in der Tubuluszelle. Da bekannt ist, daß in der proximalen Tubuluszelle

die DPN-abhängige LDH-Aktivität im Cytoplasma sehr groß ist, ist gewährleistet, daß hier die Oxydation des Lactats zu Pyruvat und damit die DPNH-Erhöhung in hohem Maße stattfinden muß. Schon dem Auftreten eines Lactatüberschusses ist zu entnehmen, daß die Wasserstoffübertragung auf die Atmungskette maximale Werte angenommen hat, (da eine mangelhafte O_2 Versorgung ja ausgeschlossen ist). Die Tubuluszelle kann somit bei gut funktionierendem Übertragungssystem des extramitochondrialen Wasserstoffs auf die Atmungskette in den Mitochondrien ein maximales Wasserstoffangebot (Substratangebot, zumindest während der Zeit des Lactatüberschusses) zu einer maximalen Energieerzeugung in der Atmungskette ausnützen.

Wenn nun auch über den genauen aktiven Transportmechanismus der Harnsäure bei der Rückresorption noch nichts Genaues bekannt ist, zeigten in-vitro Versuche doch eine variable Rückresorptionskapazität und eine Abhängigkeit von der phosphatgebundenen Energie, und in diesen Nierenrindenschnitten konnte der Harnsäuretransport durch Substanzen, die die oxydative Phosphorylierung entkoppeln, verhindert werden.

Der aktive Rücktransport der Harnsäure würde also durch Bereitstellung von phosphatgebundener Energie stimuliert, die Harnsäureclearance dadurch vermindert werden.

Man kann hier auch noch als zusätzliches Argument für diese Theorie die bei der PAH-Ausscheidung von einigen Autoren gefundenen Ergebnisse anführen. Die PAH-Ausscheidung unterscheidet sich nach den bisherigen Ergebnissen und Erfahrungen von der Harnsäurerückresorption nur in der Richtung, d.h. die Paraaminohippursäure wird im proximalen Tubulus aktiv sezerniert, die Harnsäure aktiv rückresorbiert. Die PAH-Ausscheidung nun kann beim Menschen und beim Hund durch Lactatinfusion signifikant

gesteigert werden (50) und im Nierenrindenschnitt konnten Platts und Mudge (48) und Cross u. Taggart (51) mit Acetat, Lactat und Pyruvat eine Stimulierung des PAH-Transports erzielen. Für PAH und die Harnsäure wurde sogar eine gegenseitige Transportkompetition gesehen (49). Auf Grund dieser Beobachtungen darf man für PAH und für die Harnsäure einen ähnlichen Transportmechanismus annehmen. Wenn nun der PAH-Transport, so wie er durch Lactat gefördert wird, durch verschiedene Substanzen, die an irgendeiner Stelle die aerobe Phosphorylierung blockieren, gehemmt wird, darf man dasselbe für den Harnsäuretransport annehmen und eine Abhängigkeit des Transports von der bereitgestellten Energie fordern. Als solche Inhibitoren mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus sind übrigens 2,4-Dinitrophenol, Cyanid, Fluorid, Jodacetat, Malonsäure und Phlorrhizin bekannt.

In Untersuchungen von Levy (52) und Söling u. Schmidt (53) an Hunden wurde nun auch noch gefunden, daß Lactat und Pyruvat im Nierenstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen müssen. Dies ist übrigens auch aus den hohen LDH-Werten der Nierenrinde zu erwarten. Nach Untersuchungen von Chinard und Nolan (54) mit markiertem Lactat und Pyruvat soll Lactat und in kleinerem Maße auch Pyruvat einen wesentlichen Teil der renalen CO_2 Produktion ausmachen. Söling und Schmidt konnten zeigen, daß die Nettoaufnahme von Lactat und Pyruvat progressiv mit dem Ansteigen des arteriellen Blutspiegels durch die Infusion immer größer wurde. Mériel (55) fand beim Menschen bei Änderung des Lactatspiegels im arteriellen Blut eine direkte logarithmische Beziehung zwischen der renalen arterio-venösen Differenz und den arteriellen Blutspiegeln. Sämtliche Untersucher zeigten bei erhöhten Blutspiegelwerten eine vermehrte Aufnahme von Lactat und Pyruvat in der Niere. Sowohl Levy als auch Söling und Schmidt sehen das Lactat, und in kleinerem Maße das Pyruvat als eine der wichtigsten Energiequellen des Nierenstoffwechsels an.

b) Pyruvat und Harnsäureausscheidung

Wie sind nun die Ergebnisse von Gibson und Doisy (2) und Quick (3) zu erklären, die bei oraler Gabe von Pyruvat eine Förderung der Harnsäureausscheidung sahen? Gibson und Doisy berichten 1923 über insgesamt 2 Experimente. Die Harnsäureausscheidung pro Stunde stieg dabei in dem einen Experiment von 17 mg nach einer Stunde auf 20,9 mg und nach 3 Std. auf 25,2 mg, im zweiten Experiment nur von 16 mg auf insgesamt 18 mg. Quick gibt 1932 an, daß Pyruvat in einer Menge von nur 7 g zu einer "relativ ausgeprägten" Harnsäureausscheidung führt.

In den in Tabelle VII zusammengestellten Ergebnissen zeigt sich aber in der Harnsäureausscheidung in allen 3 Fällen eine deutliche Verminderung der Harnsäureclearance. Das ist auch zu erwarten, denn die Menge von 16 g ist keineswegs so groß, daß nicht das über alle Extrazellulärräume kommunizierende LDH-System eine Lactaterhöhung zustandebringen könnte, die zu einem Lactateffekt führt und es in dieser Menge (bei oraler Gabe von 16 g) nicht zu einer Pyruvatabsorptionsüberladung kommen kann.

c) Kaninchenversuche

Die Ergebnisse der Kaninchenversuche zeigen unter dem Einfluß von Lactat wie beim Menschen eine Verminderung der Harnsäureclearance. Hier wurden zur möglichst weitgehenden Differenzierung der beiden Substratwirkungen direkt hohe Lactat- und Pyruvatspiegel in der Niere durch einen intraaortal eingeführten Katheter zu erreichen versucht, sodaß also sicherer jeweils nur über Lactat oder Pyruvat als Hauptsubstrat eine Aussage gemacht werden sollte. In einer ähnlichen Untersuchung am Kaninchen zeigte Möller (56) nach Lactatinfusion gleichfalls eine verminderte Harnsäureclearance, allerdings nur wenn die

Urinlactatausscheidung zwischen 1,1 - 3,1 mg/min betrug. Bei Werten zwischen 7,9 und 10 mg/min verzeichnete er dagegen eine signifikant erhöhte Harnsäureausscheidung. Er führte dies auf den osmotischen Effekt des Lactats zurück, da Mannitol- und Sulfatinfusionen bei ihm zu denselben Wirkungen führten und konstruierte, - wie übrigens schon einige Autoren vor ihm - eine Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der Höhe der Lactatausscheidung im Urin. In sämtlichen hier durchgeführten Versuchen konnte eine solche Abhängigkeit nicht gefunden werden.

Bei Betrachtung der von Möller erreichten Harnvolumina ist die Deutung dieser von Möller gefundenen Ergebnisse nicht schwer. Die Steigerung der Harnsäureausscheidung kommt dort zustande bei einem Harnvolumen von 80-170 ml/h. Bei so hoher Glomerulumfiltration erhält man eine für die Rückresorption zu schnelle Passage, d.h. obwohl die Rückresorption der Tubuluszelle durch das Lactat gesteigert wurde und maximal ist, kann sie aus dem an ihr vorüberfließenden grösseren Volumen natürlich bei schnellerer Passage nun nicht mehr resorbieren. Eine auf diese Weise auftretende Urikosurie kann man bei hohem Urinfluß auch beim Hund und nicht nur beim Kaninchen erhalten (38).

Auch wenn die physiologischen Verhältnisse beim Kaninchen leider etwas anders sind als bei Mensch und Hund, müssen die Endeffekte trotzdem ablesbar sein. Beim Kaninchen wird wohl proximal auch noch Harnsäure sezerniert, sogar in stärkerem Maße als an derselben Stelle rückresorbiert wird, bilanzmäßig ist aber bei Änderung der Rückresorption der Harnsäure durch Lactat oder Pyruvat dieser Effekt wieder zu erfassen.

Bei der Pyruvatinfusion, bei der man massive Mengen Pyruvat direkt vor die Niere applizierte und somit

- trotz der in der Niere hohen LDH-Aktivität - eine vornehmliche Pyruvatwirkung erwarten muß (wie es ja auch in den Werten des Urin-Pyruvats und in den Serumpyruvatspiegeln zu sehen ist), zeigt sich deutlich eine vermehrte Harnsäureausscheidung. Wie ist das zu erklären?

Durch die Anhäufung des Pyruvats in der Zelle kommt es über die Vermittlung der Lactat-Dehydrogenase zu einer Reduktion des Pyruvats zu Lactat (der Lactatspiegel steigt an) unter Verwendung des reduzierten Diphosphopyridinnucleotids DPNH. Der DPNH/DPN Quotient wird durch die Abnahme des DPNH kleiner, das Wasserstoffangebot und die Energieausbeute für die Tubuluszelle wird also durch die Pyruvatinfusion kleiner und die Rückresorption im proximalen Tubulus wird geringer. Diese Pyruvatwirkung ist natürlich nur bei exzessiven Werten, bei einer Überladung der Pyruvatabsorption der Zelle zu erwarten.

d) Harnsäureretention bei Ketose und bei Fasten

Immer wieder ist aufgefallen, daß während Fastenkuren und Ketonkörpererhöhung eine z.T. exzessive Serumharnsäureerhöhung einhergehend mit einer verminderten Harnsäureclearance trotz unverändertem Glomerulumfiltrat zu beobachten ist (57,58). Es schien so, als ob die Erhöhung der Ketonkörper die Ursache hierfür wäre. Nach Infusion von β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat konnten nun Goldfinger, Klinenberg und Seegmiller (59) zeigen, daß diese beiden Substanzen einen deutlichen harnsäureretinierenden Effekt ausüben. Eine Erhöhung des Lactatspiegels konnte während dieser Untersuchungen nicht festgestellt werden. Nun ist es lange bekannt, daß viele Gewebe Ketonkörper als Atmungssubstrat oxydieren können. Dies ist in neuerer Zeit von Rudolph und Mitarbeitern für das Herz wieder untersucht worden. Außer der Funktion als Energielieferant für den Stoffwechsel kommt dem

Redoxpaar β -Hydroxybutyrat-Acetoacetat jedoch nach Bücher (47) und Schimassek (61) noch eine weitere Bedeutung zu. Es soll nämlich in ähnlicher Weise wie das Redoxpaar Lactat/Pyruvat für den extramitochondrialen Raum einen Einblick in den intramitochondrialen Redoxzustand ermöglichen und den Funktionszustand des intramitochondrialen DPNH-Systems widerspiegeln (62). Darüberhinaus wurde von Devlin und Bedell (63) vermutet, daß das Acetoacetat- β -Hydroxybutyrat-System als Wasserstoffüberträger fungieren kann, der Elektronen vom extramitochondrialen DPNH auf eine intramitochondriale Stelle übertragen kann, wo dann die Oxydation des intramitochondrialen DPNH, gekoppelt mit der Phosphorylierung, stattfinden kann. Krebs und Mitarbeiter (67) zeigten, daß Acetoacetat und β -Hydroxybutyrat sehr schnell in der Nierenrinde oxydiert werden können. Die Beeinflussung der intramitochondrialen oxydativen Phosphorylierung durch β -Hydroxybutyrat und Acetoacetat ist ohne Zweifel. Über die genauen Mechanismen herrscht aber zur Zeit noch keine einheitliche Meinung.

Die Wirkung der Ketokörper auf die Harnsäureretention würde sich also wiederum auf eine höhere Bereitstellung von Energie für die aktiven Rückresorptionsprozesse im proximalen Tubulus zurückführen lassen.

Ob bei Fastenkuren neben der dabei auftretenden Ketose eine DPNH-Erhöhung in der Niere eine Rolle spielen könnte, mit Änderung des DPNH/DPN Quotienten, könnte diskutiert werden. Leider widersprechen sich bis jetzt die Ergebnisse der DPNH-Bestimmungen im Gewebe bei Fasten noch zu sehr. Immerhin konnte z.B. Bücher (47) in der Leber nach 6-tägigem Fasten signifikant höhere Werte des DPNH feststellen.

Wenn auch bei Serumharnsäureerhöhungen infolge starken Fastens im allgemeinen keine Milchsäureacidose zu beobach-

ten ist, so gibt es doch einzelne Sonderfälle, bei denen dabei eine idiopathische Milchsäureacidose auftritt. Cubberley, Polster und Schulman (64) beschrieben kürzlich einen solchen Fall einer adipösen Frau, bei der während der Fastenkur Lactatüberschuß-Werte von bis zu 16,27 meq/l und eine Serumharnsäureerhöhung von 7,4 mg% auf 13,0 mg% auftraten.

Serumharnsäureerhöhung nach Alkoholintoxikation

Schon seit dem Mittelalter ist ein Zusammenhang zwischen dem Alkoholgenuß und der Gicht bekannt. Lieber hat erstmals diese Serumharnsäureerhöhung auf eine durch den Alkoholgenuß entstehende Milchsäureerhöhung zurückgeführt (65). Der hierbei entstehende Lactatüberschuß, bei ausreichender Sauerstoffversorgung, ist ein Zeichen dafür, daß der extramitochondriale DPNH-Gehalt der Zelle hoch ist und die Geschwindigkeit, mit der über die Alkohol-Dehydrogenase Wasserstoff in den DPNH-Pool des Cytoplasmas gelangt, diejenige übersteigt, mit der er in das Mitochondrion und zur ATP-Bildung transferiert werden kann.

Tatsächlich konnten Cherrick und Leevy (66) erst kürzlich zeigen, daß die DPNH-Bildung in der Leber nach Alkoholgabe sowohl von der Alkoholdosis als auch der Zeit nach der Alkoholverabreichung abhängig ist. Mit 2 verschiedenen Alkoholdosen erreichte er eine Erhöhung des DPNH/DPN-Quotienten um 41 und 68 % 4 Std. nach der Alkoholverabreichung. Auch in der Niere führte der Alkoholstoffwechsel zu einem signifikanten Anstieg des DPNH/DPN-Verhältnisses. Diese Änderung im DPNH/DPN-Verhältnis, damit im Redoxpotential der Zelle, durch Alkoholgabe soll mindestens z.T. auf einem Lactateffekt beruhen. Diese Erklärung für die harnsäureretinierende Wirkung des Alkohols wäre damit wieder mit der hier entwickelten Theorie zu beantworten, darüberhinaus bestätigen die Befunde von Cherrick und Leevy noch einmal den Zusammenhang zwischen einer DPNH-Änderung in der Niere und der darauf zurückführenden Harnsäureretention.

Andere Prozesse, die zur Veränderung der Harnsäureausscheidung führen:

Urikosurie nach Gabe von Vitamin K-Antagonisten
(z.B. Dicumarol)

Die Rolle des Vitamin K im Elektronentransport oder in der oxydativen Phosphorylierung ist bis heute noch etwas umstritten. Es wurden für die meisten tierischen Gewebe Enzyme gefunden (sog. Menadion-Reduktasen, Vitamin K-Reduktasen, DT - Diaphorasen), die durch niedrige Dicumarol-Konzentrationen gehemmt werden. Für diese Enzyme wurde angenommen, daß sie die Oxydation des cytoplasmatischen DPNH durch die Mitochondrien katalysieren. Wie groß die Rolle dieser Vitamin K-Reduktase in der Niere bei der Oxydation des extramitochondrialen Wasserstoffs ist, ist noch nicht genau bekannt. Jedenfalls wäre bei einer solchen Wirkungsweise eine Erklärung für die urikosurische Wirkung der Vitamin K-Antagonisten möglich. Wenn sie nämlich ein in der Niere lokalisiertes Enzym, das einen gewissen Teil zur Wasserstoffübertragung und damit zur oxydativen Phosphorylierung beiträgt, hemmen, fehlt möglicherweise der Tubuluszelle ein bestimmter Teil ihrer optimalen Wasserstoffübertragung und damit Energie zur aktiven Rückresorption.

Harnsäureretention bei Glykogenspeicherkrankheit und Schwangerschaftstoxikose

Bei dem congenitalen Mangel an Glucose-6-phosphatase in einer Form der Glykogenspeicherkrankheit geht eine ausgesprochene Serumharnsäureerhöhung mit einer deutlichen Lactaterhöhung einher (68). Holling (10) konnte sogar 3 Geschwister beobachten, die seit Kindheit an Glykogenspeicherkrankheit erkrankt waren. Nur bei zweien davon kam es zur Ausbildung einer Gicht, zusammen damit

konnten signifikante Serumlactat- und Serumpyruvaterhöhungen beobachtet werden. Bei dem einen Geschwister, welches keine Serumharnsäureerhöhung aufwies, fehlte auch die Serumlactaterhöhung. Wiederum scheint die Lactaterhöhung die Ursache für die vermehrte proximale Rückresorption der Harnsäure zu sein.

Auch bei der Schwangerschaftstoxikose wurden mit der Serumharnsäureerhöhung höhere Lactatspiegel im Serum beobachtet. Die in der Schwangerschaft bei sehr fettreicher Kost auftretende Hyperurikämie geht dagegen einher mit der dabei auftretenden Ketose und ist reversibel unter einer kohlehydratreichen und eiweissreichen Nahrung (69).

Serumharnsäureerhöhung durch Chlorothiazide und ihre Derivate

Während die Chlorothiazide und ihre Abkömmlinge die Ausscheidung von Natrium, Kalium und Chlorid fördern, hemmen sie in einem großen Prozentsatz der Fälle die Ausscheidung der Harnsäure (70,71).

Da die Chlorothiazide im Nierentubulus ausgeschieden werden, wurde von verschiedenen Seiten angenommen, daß sie die Harnsäureausscheidung über eine kompetitive Hemmung verändern. Es ist jedoch bekannt (72), daß die Chlorothiazide wie Probenecid und Diodrast über einen PAH-ähnlichen Mechanismus im proximalen Tubulus und nicht distal ausgeschieden werden. Läge nun eine kompetitive Hemmung vor, müßte also im Gegenteil bei Chlorothiazidgabe im proximalen Tubulus weniger Harnsäure rückresorbiert werden. Andere Substanzen, wie Probenecid und große Mengen PAH sowie Diodrast und Phenolrot können wohl über eine verminderte Rückresorption der HS im proximalen Tubulus die renale Ausscheidung von Harnsäure insgesamt erhöhen. Bryant (73) gibt auch an, daß es durch hohe

intravenöse Dosen von Chlorothiazid zu einer Urikosurie komme. Hier könnte eine Kompetition eine Rolle spielen.

Wie ist es aber bei normaler oraler Dauertherapie mit Chlorothiaziden, wo es zur vermehrten Rückresorption kommt?

Außer der harnsäureretinierenden und blutzuckererhöhenden Wirkung der Chlorothiazide konnte von verschiedenen Autoren (74) eine Serumpyruvaterhöhung festgestellt werden, die z.B. in einer Gruppe von 18 Patienten (Chase und Wallace (74)) bei 12 Personen zu einer Steigerung des normalen Serum-Pyruvatspiegels vom 1-5 - 8-Fachen des Normalen führte. Diese Serumpyruvaterhöhung kann nicht auf eine verminderte renale Pyruvatausscheidung zurückgeführt werden. Es ist möglich, daß die Serumerhöhung des Pyruvats und der Glukose über irgendeine Stoffwechselbeeinflussung miteinander in Beziehung stehen.

Nach den Befunden von Gibson und Doisy (2), wonach Pyruvatgabe zu einer Erhöhung der Harnsäureausscheidung führt, müßte man also auch von der Chlorothiazidgabe bei vielen Patienten die gleiche Wirkung durch die chronische und leichte Pyruvaterhöhung erwarten. Diese leichte Pyruvaterhöhung könnte aber andererseits im Sinne der diskutierten Änderung des Redoxpotentials der Tubuluszelle über das LDH-System und einer Lactaterhöhung und vermehrten Substratbereitstellung zu einer vermehrten aktiven Rückresorption im proximalen Tubulus führen.

Abkürzungen

L -(+)-Lactat	=	Milchsäure
P = Pyruvat	=	Brenztraubensäure
DPN = NAD	=	Diphosphopyridinnucleotid bzw. Nicotin-Amid-Dinucleotid
DPNH + H ⁺ = NADH + H ⁺	=	reduziertes Diphosphopyridin- nucleotid
HS	=	Harnsäure
PAH	=	Paraaminohippursäure

Zusammenfassung

Die Serumharnsäureerhöhung durch renale Harnsäureretention bei Erhöhungen des Serumlactatspiegels wurde in Experimenten an 15 Personen und an 7 Kaninchen untersucht. Für diese Hemmung der Harnsäureausscheidung in der Niere wurde in der Literatur bis jetzt entweder eine Erhöhung der aktiven Rückresorption oder eine Hemmung der Sekretion am Tubulus für Harnsäure verantwortlich gemacht. Durch ausgiebiges Literaturstudium kann hier gezeigt werden, daß die Serumharnsäureerhöhung bei Erhöhung von Milchsäure im Serum auf einer Steigerung der aktiven Rückresorption im proximalen Tubulus beruht. Diese Änderung in der Leistung der proximalen Tubuluszelle bei Serumlactaterhöhung ist nach den Ergebnissen der hier vorgelegten Versuche auf eine Änderung des Redoxpotentials über die Erhöhung des Lactat-Pyruvat-Quotienten bzw. dem Lactatüberschuß und die Änderung des Quotienten DPNH_2/DPN in der Tubuluszelle zurückzuführen. Die von einigen Autoren beobachtete Erhöhung der Harnsäureclearance bei Pyruvatgabe konnte nicht bestätigt werden.

Aufgrund eingehenden Literaturstudiums über die Harnsäureretention bei Ketose und bei einigen anderen Veränderungen die zu einer Serumharnsäureerhöhung führen, wie z.B. schwere Arbeit, Alkoholintoxikation, Schwangerschaftstoxikose, Glykogenspeicherkrankheit und Chlorothiazid-Medikation, wird die Auffassung vertreten, daß die Ursache für diese Harnsäureretention in der Niere bei allen Prozessen ebenfalls auf einer Erhöhung der aktiven Rückresorption im proximalen Tubulus durch Änderung des Verhältnisses von DPNH_2/DPN im extramitochondrialen Raum der Tubuluszelle zu suchen ist.

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. med. W. S e i t z, für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause ergebendst zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. med. N. Z ö l l n e r für die Überlassung des Themas und für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten zur Durchführung der Versuche.

Literaturverzeichnis

1. Burian, R.: Zeitschr. Physiol. Chem. 43, 532 (1905)
2. Gibson, H.V. and Doisy, E.A.:
J. Biol. Chem. 55, 605 (1923)
3. Quick, A.J.: J. Biol. Chem. 98, 157 (1932)
4. Quick, A.J.: J. Biol. Chem. 110, 107 (1935)
5. Michael, S.T.: Am. J. Physiol. 71, 141 (1944)
6. Nichols et al.: J. Appl. Physiol. 3, 501, (1951)
7. Yu, T.F. Sirota, J.H., Berger, L., Halpern, M.,
and Gutman, A.B.,
proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 96, 809 (1957)
8. Handler, J.S.: J. Clin. Invest. 39, 1526 (1960)
9. Jeandet, J. und Lestrade H.:
Rev. Franz. Etudes Clin. et Biol., 6.71 (1961)
10. Holling, H.E.: Annals of Intern. Med. 58, 654 (1963)
11. Kolb, F., DeLalla, O.F., Gofman J.W.: Metabolism
4,310 (1955)
12. Lieber, Ch.S., Jones D., Losowsky, M. and Davidson, Ch.S.:
J.Clin. Invest. 41, 1863 (1962)
13. Lockie, L.M. and Hubbard, R.R.: J.A.M.A. 10r, 2072 (1935)
14. McCarthy, D.D. and Obryzlo, M.A.:
The Second Canadian Conf. in Themat. Dis. II, 76 (1960)
15. Padova, J. and Bendersky, G.:
New Engl. J. Med. 267, 530 (1962)
16. Lecocq, F.R. and MacPhaul J.J.:
Metabolism 15, 186 (1965)
17. Lennox, W.G.: J. Biol. Chem. 66, 521 (1925)
18. Scott, J.T. McCallum F.M., Holloway, U.P.:
Clin. Science 27, 209 (1964)
19. Schade, W., Böhle, E., Biegler, Z.: Lancet 2, 1409 (1960)
20. Gutman, A.B. and Beyer et. a.: J. Clin. Invest. 38, 1778 (1959)
21. Praetorius, E. and Poulsen, H.: Scand.J.Clin.Lab. and Med.
35, 865 (1950)
22. Hohorst, H.J.: In Bergmeyer: Meth. der enzymat. Analyse,
Weinheim, Verlag Chemie GmbH 1962, S. 266

23. Bücher, Th. Czok.R., W. Lamprecht: In Bergmeyer/ Meth. der enzymat. Analyse, Weinheim, Verlag Chemie GmbH 1962,S.253
24. Laudahn, G.: Klin.Wschr. 37, 850 (1959)
25. Bauer, H.: Biochem.Zeitschr. 327, 491 (1956)
26. Huckabee, W.E.: J. Clin. Invest. 37, 244 (1958)
27. Barker, S.B. and Summerson, W.H.: J. Biol. Chem. 133,535(1951)
28. Friedemann, T.E. and Haugen, G.E.: J. Biol. Chem. 147,415 (1943)
29. Schimassèk, H.: Biochem. Zschr. 336, 460 (1963)
30. Leppla, W., Kumposcht, H. und Keller, H.E.:
Verh.d.dtsch. Ges. f. inn. Med. 70, 446 (1964)
31. Thorn,W., Isselhard, W., Müldener, B.: Biochem. Zschr.331, 545 (1959)
32. Möller, J.V.: Acta physiол. Scand. 54, 30 (1962)
33. Steenstrup, O.R.: Scand. J. Clin. a.Lab. Invest. 12,205 (1960)
34. Yü,T.F., Sirota, J.H. et al.: Proc.Soc.Exp.Biol. 96,809 (1957)
35. Nichols, J., Miller, A.T. and Hiatt, E.P.:
J. Appl. Physiol. 3, 501 (1951)
36. Friedmann, M., Byers, S.O.: J. Biol. Chem. 175, 727 (1948)
37. Yü,T.F., Berger, L., Kupfer, S. and Gutman, A.B.:
Am.J.Physiol. 199, 1199 (1960)
38. Reem, G.H., Vannance, P.: Am.J.Physiol. 113, 207 (1964)
39. Platts, M.M. and Mudge, G.H.: Am.J.Physiol. 200, 387 (1961)
40. Lehninger, A.L.: J. Biol. Chem. 190, 345 (1951)
- 41.Borst, P.: Symp. f. funktionelle u.morph. Organis.d.Zelle
1963, Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg, S. 137
42. Bücher, Th. und Rüssmann, W.: Angew. Chemie 75, 881 (1963)
43. Schimassek, H.: Biochem. Zschr. 336, 460 (1963)
44. Delbrück, A., Zebe, E., Bücher, Th.: Biochem.Zschr.331,273 (1959)
45. Bonting, S.L., Pollak, V.E., Muehrken, R.C. and Kark,R.M.:
J.Clin. Invest. 39, 1381 (1960)
46. Gudbjarnason, S. and Bing, R.J.: B.B.A. 60, 158 (1962)
47. Bücher, Th., und Klingenberg, M.: Angew. Chem.70, 552 (1958)

48. Platts, M. and Mudge, G.H.: Am.J.Physiol. 200, 387 (1961)
49. Despopoulos, A.: Am J. Physiol. 197, 1107 (1959)
50. McDonald, P.K., Shock, N.", Yiengst, M.J.:
Proc. Soc. Exp. Biol. 77, 686 (1951)
51. Gross, R.J., Taggart, J.V.: Amer. J. Physiol. 161, 181, (1950)
52. Levy, M.N.: Am.J.Physiol. 202, 302 (1962)
53. Sölling, H.D. und Schmidt, L.:
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Exp.Path.Pharm. 240, 140(1960)
54. Chinard, F.P., Nolan, M.F. and Ems, T.: Abstr. of Papers 134th
Meeting of Amer. Chem. Soc. 70 (1958)
55. Meriel, P., Galinier, F., Suc. J.M. et al.:
Rev. France, Etudes Clin. et Biol. 3, 332 (1958)
56. Möller, J.V. s. 32
57. Padova, J., Bendersky, G.: New Engl. J. Med. 267, 530 (1962)
58. Harding, V.J., Allen, K.D., Eagles, B.A., van Wyck, H.B.:
J. Biol. Chem. 37, 1925 (1963)
59. Goldfinger, S., Klinenberg, J.R. and Seegmiller, J.E.:
New Engl. J. Med. 272, 351 (1965)
60. Rudolph, W., Maas, D. et al., Klin. Wschr. 43, 445 (1965)
61. Schimassek, H.: Biochem. Zschr. 336, 468 (1963)
62. Klingenberg, M. und v. Häfen, H.: Biochem. Zschr. 337, 120
(1963)
63. Devlin, Th., Bedell, B.: J. Biol. Chem. 235, 2134 (1960)
64. Cubberly, P.T., Polster, S.A., Schulmann, Ch.:
New Engl. J. Med. 272, 628 (1965)
65. Lieber, Ch. Davidson, Ch.S.: Am.J.Med. 33, 319 (1962)
66. Cherrick, G.R. and Leevy, C.M.: B.B.A. Previews 5, 1.Apr.1965
67. Krebs, H.A. Speake, R.N., Hems, R.: Biochem.J. 94, 712 (1965)

Lebenslauf

Ich, Farouk el-Said Moussa, ägyptischer Nationalität, bin am 11.6.1936 in Mahalla el-Kobra im Nil Delta in Ägypten, als Sohn des Kaufmanns el-Said Moussa und dessen Ehefrau Nafoussa Moussa, geb. Nafoussa el-Bourolosi, geboren.

Die Volksschule habe ich in Mahalla el-Kobra besucht. Meine gymnasiale Zeit habe ich in Alexandrien verbracht. Im Jahre 1956 habe ich mein Abitur gut bestanden.

Im Winter 1956/57 habe ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München einschreiben lassen. Mein Physikum habe ich im Sommer 1959 an der Universität München bestanden.

Am 24.7.1963 absolvierte ich das Staatsexamen in München. Meine Medizinalassistentenzeit für die Innere Medizin verbrachte ich an der Universitätspoliklinik

Zur gleichen Zeit arbeitete ich an meiner Doktorarbeit (Beeinflussung der renalen Harnsäureausscheidung durch Änderung der Serumspiegel von Lactat, Pyruvat und der Ketonkörper) und beendete dieselbe im Juli 1965.

Seit 15. September 1964 arbeite ich im Kreiskrankenhaus Pfarrkirchen als Medizinalassistent für Chirurgie und Gynäkologie.

Meine Vollaprobation findet im November 1965 statt.

